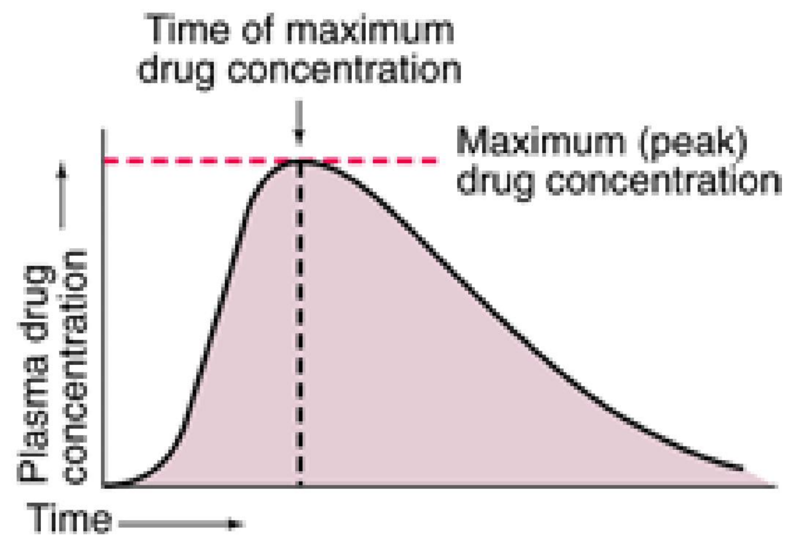
DƯỢC ĐỘNG HỌC

ĐƯỜNG UỐNG





TS. Nguyễn Thành Hải

Bộ môn Dược lâm sàng

VỊ TRÍ BÀI HỌC TRONG CHƯƠNG TRÌNH

1. Một số mô hình dược động học thường gặp
2. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch

2. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch (tiếp)

3. Dược động học đường uống

4. Dược động học đường truyền tĩnh mạch

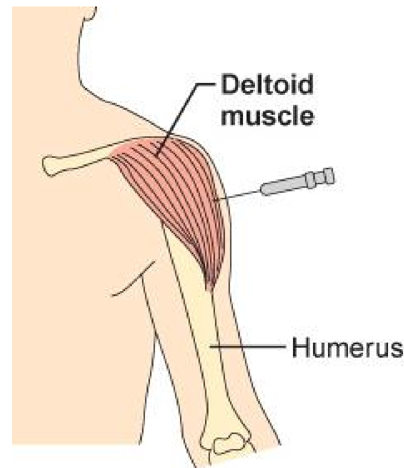
5. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch liều lặp lại

Dược động học đường uống

mở rộng ra…

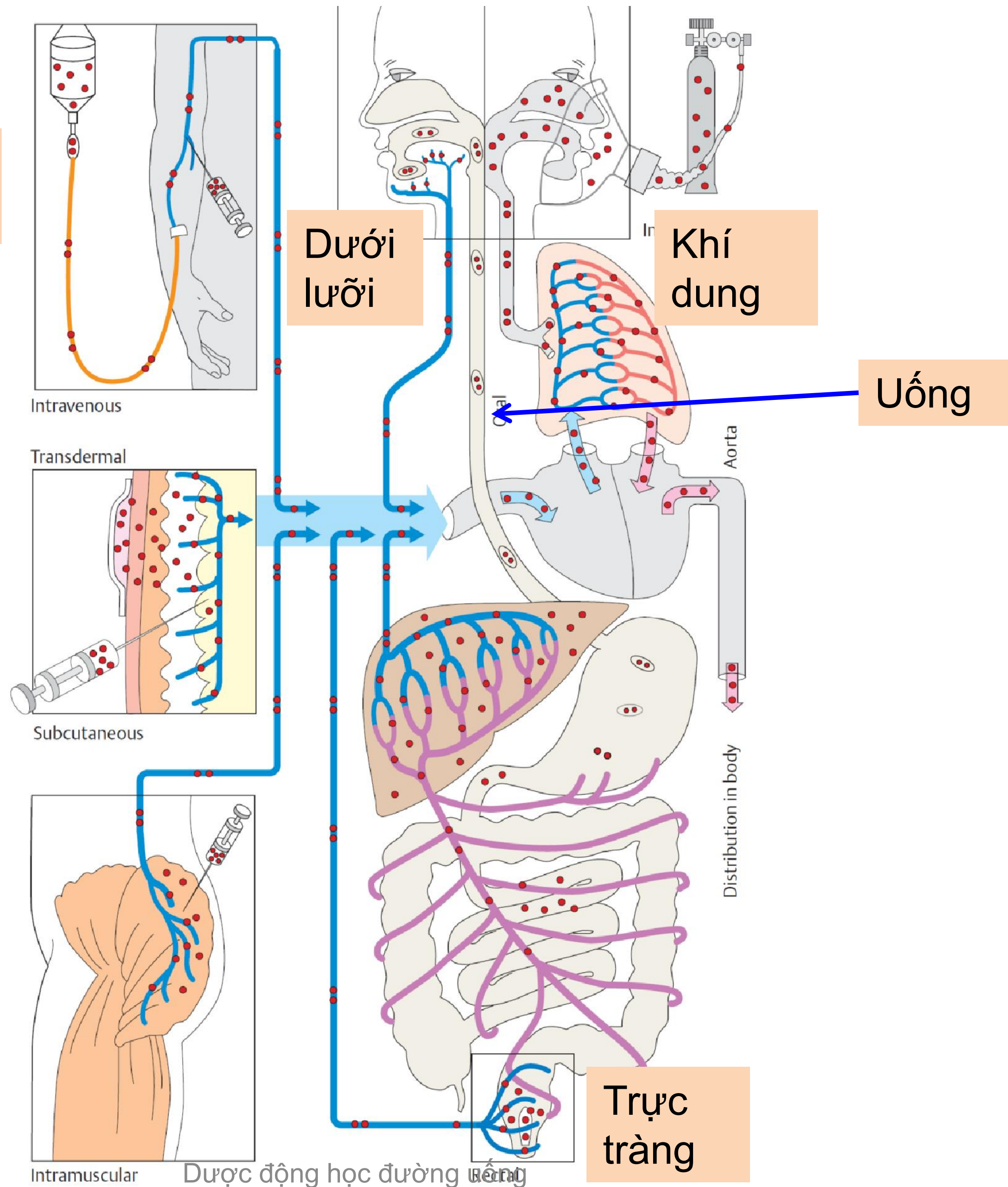
dược động học đường ngoài tĩnh mạch



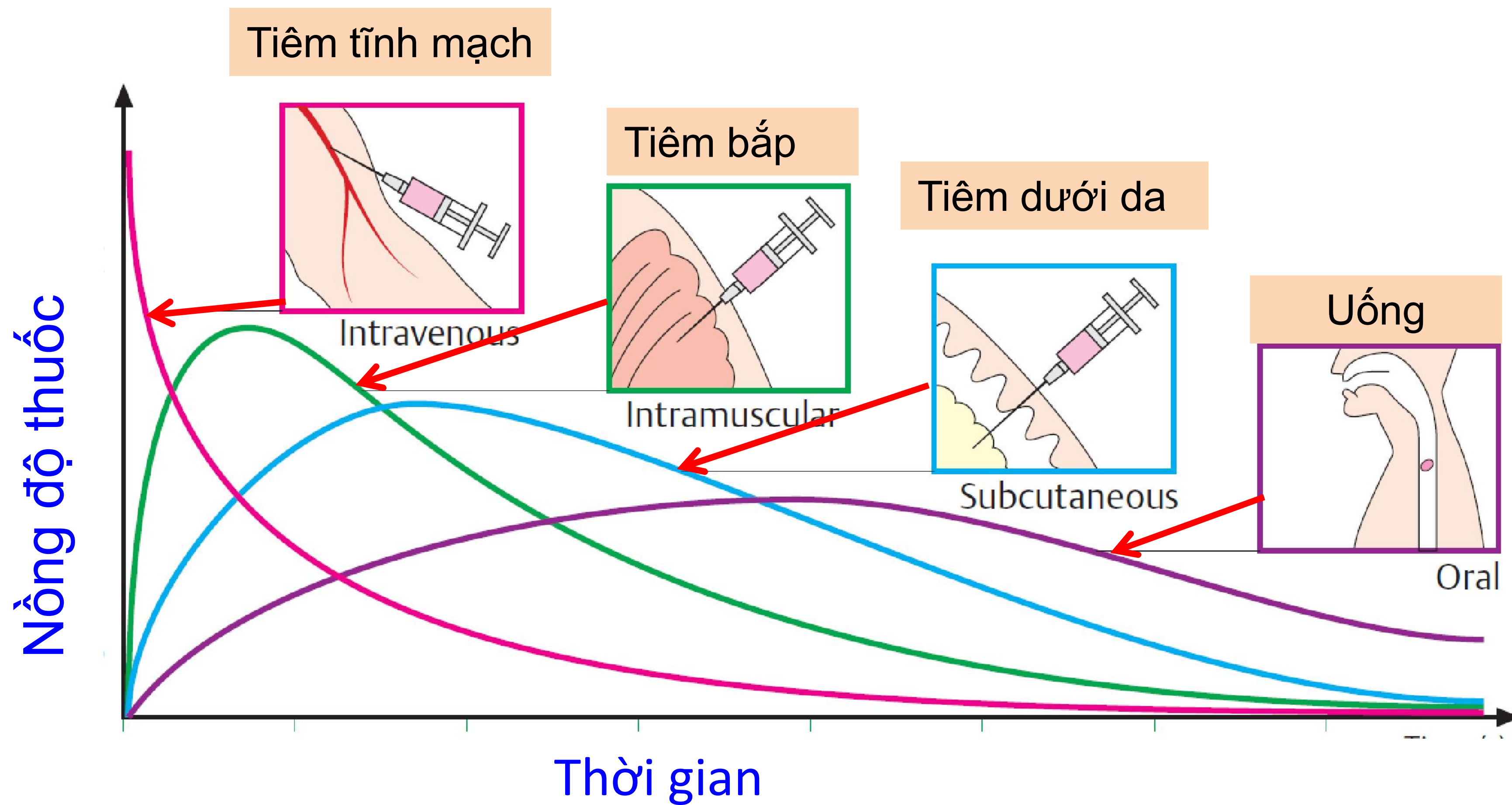




Các đường đưa thuốc (nhắc lại)



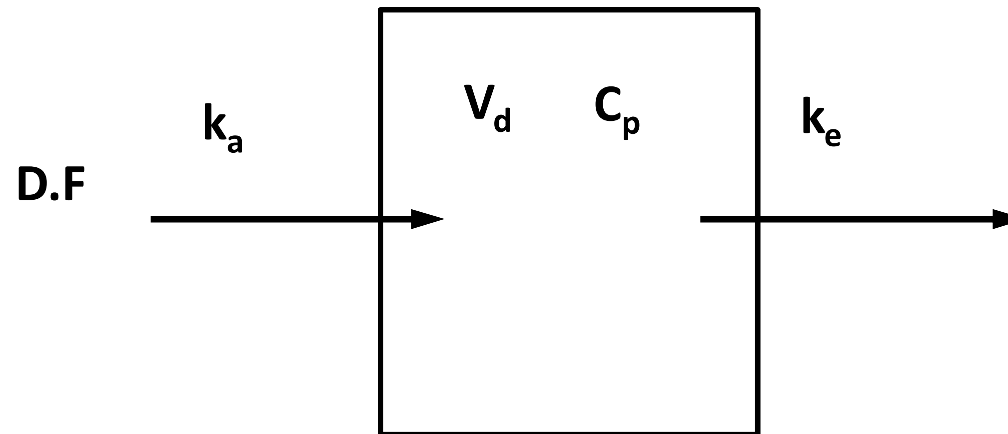
Đường nồng độ - thời gian của các thuốc dùng đường ngoài tĩnh mạch



MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Mô tả mô hình dược động học 1 ngăn, bậc 1, đường uống
2. Trình bày phương trình nồng độ thuốc theo thời gian và mô tả đồ thị ứng với phương trình này.
3. Trình bày cách tính các thông số dược động học liên quan đến mô hình trên: hằng số tốc độ thải trừ (ke) diện tích dưới đường cong (AUC), thời gian đạt nồng độ cực đại (t_{max}), nồng độ cực đại (C_{max}), Vd/F, Cl/F

1. MÔ HÌNH 1 NGĂN, BẬC 1, ĐƯỜNG UỐNG



D: liều dùng

F: Tỉ lệ thuốc vào được tuần hoàn chung

V_d: Thể tích phân bố

C_p: Nồng độ thuốc trong ngăn trung tâm

k_a: Hằng số tốc độ hấp thu

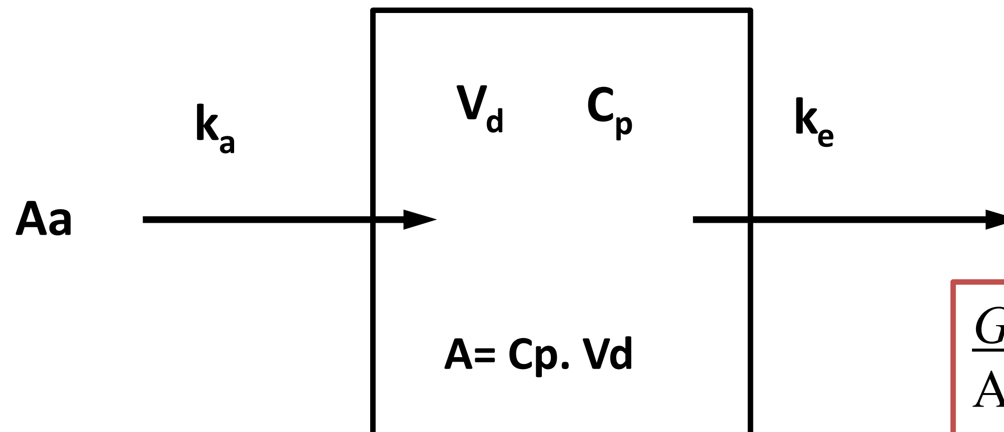
k_e: Hằng số tốc độ thải trừ

1. MÔ HÌNH 1 NGĂN, BẬC 1, ĐƯỜNG UỐNG

Mô tả mô hình

- Cần phải có quá trình hấp thu
- Quá trình hấp thu theo động học bậc 1 với hằng số tốc độ hấp thu k_a
- Thuốc trong ngăn trung tâm được thải trừ với hằng số tốc độ thải trừ k_e

2. PHƯƠNG TRÌNH 1 NGĂN, BẬC 1, ĐƯỜNG UỐNG



Gọi
Aa: Lượng thuốc hấp thu
A: Lượng thuốc trong ngăn trung tâm

Biến thiên lượng thuốc tại ngăn trung tâm

$$\frac{dA}{dt} = ka.Aa - keA$$

2. PHƯƠNG TRÌNH 1 NGĂN, BẬC 1, ĐƯỜNG UỐNG

Nồng độ thuốc trong máu

$$C = I.(e^{-ke.t} - e^{-ka.t})$$

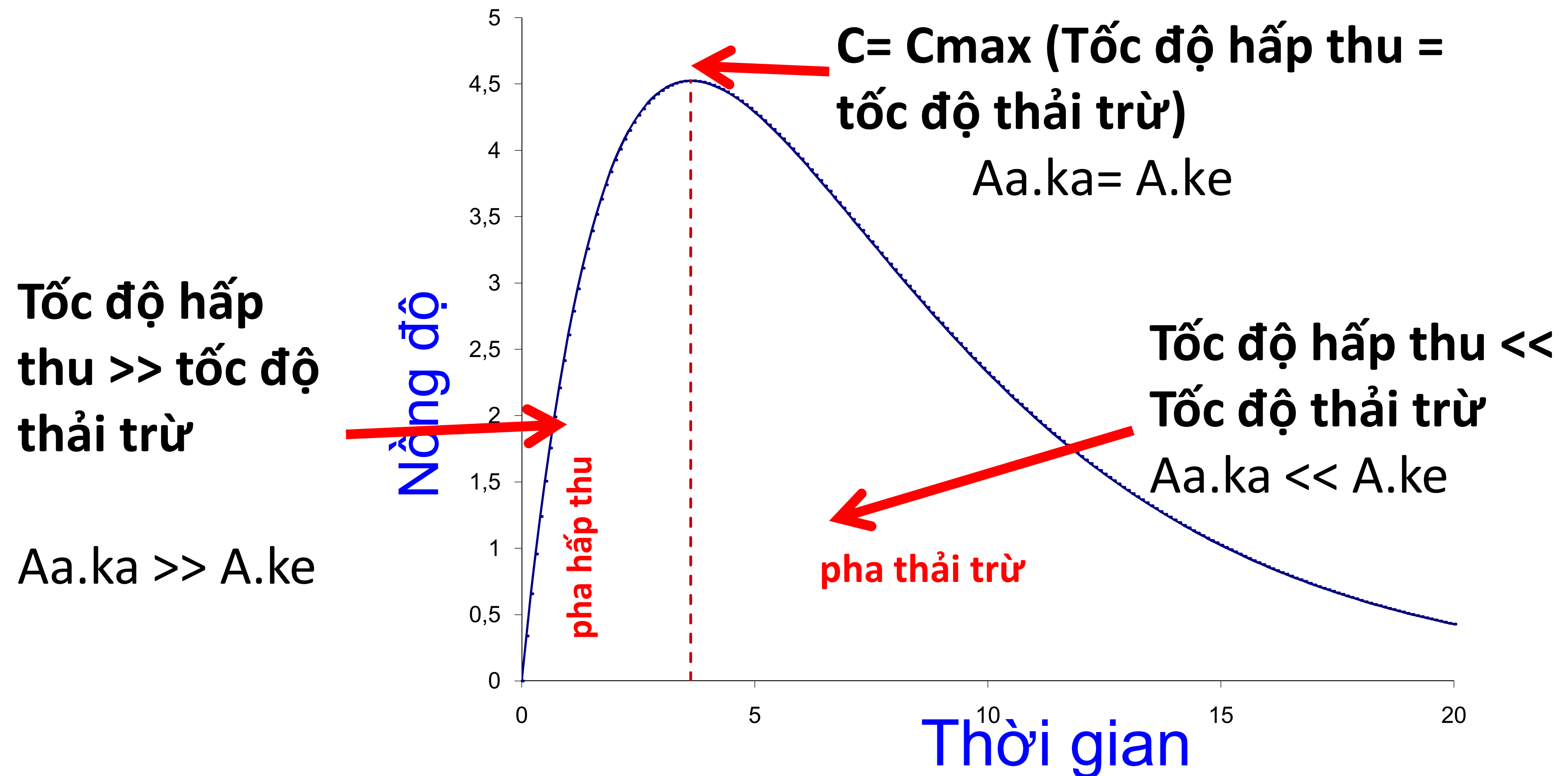
Trong đó

$$I = \frac{Dose.F}{Vd}.\frac{ka}{ka - ke}$$

Công thức đầy đủ

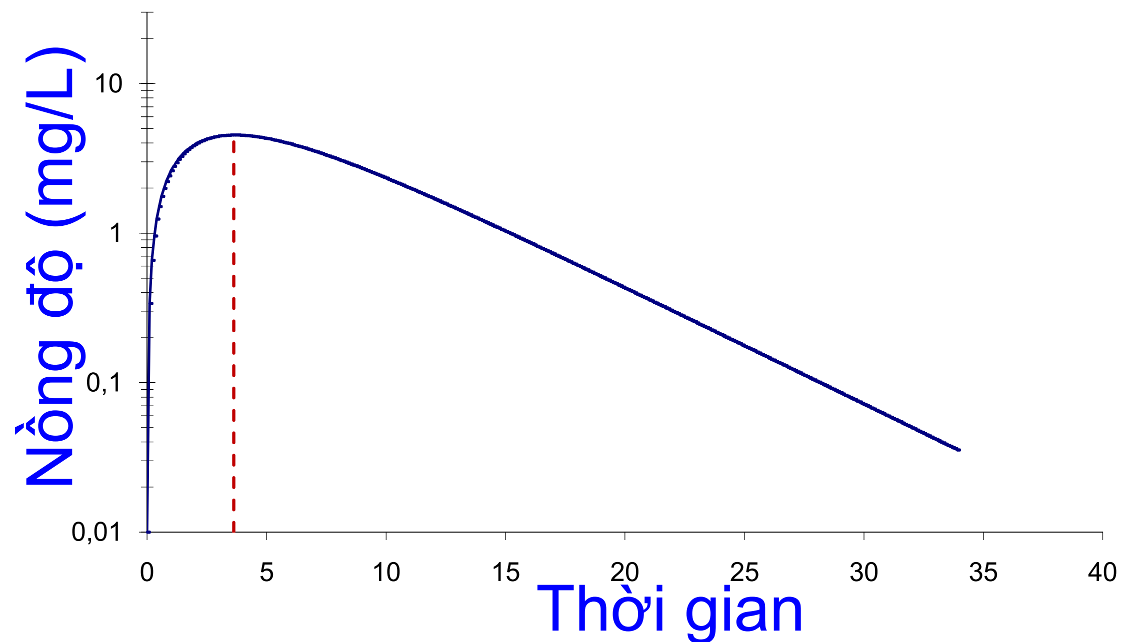
$$C = \frac{Dose.F}{Vd}.\frac{ka}{ka - ke}.(e^{-ke.t} - e^{-ka.t})$$

3. ĐỒ THỊ NỒNG ĐỘ THUỐC



3. ĐỒ THỊ NỒNG ĐỘ THUỐC

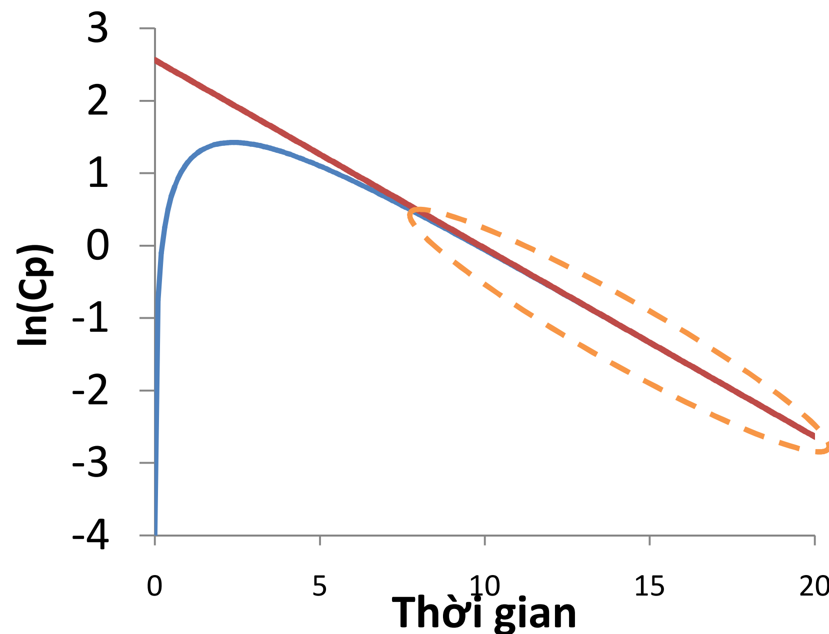
Trên đồ thị bán logarit



Xác định I, ka, ke

- I, ka , ke có thể xác định bằng phương pháp phần dư (residual method) bằng excel hoặc bằng các phần mềm chuyên về dược động học (ví dụ WinNonLin).

Xác định I, Ke



Đường biểu diễn nồng độ thuốc trong máu theo thời gian (màu xanh)

Ta có: $Cp = I.(e^{-ke.t} - e^{-ka.t})$

$$\Rightarrow Cp = I.(1 - e^{(ke-ka).t}).e^{-ke.t}$$

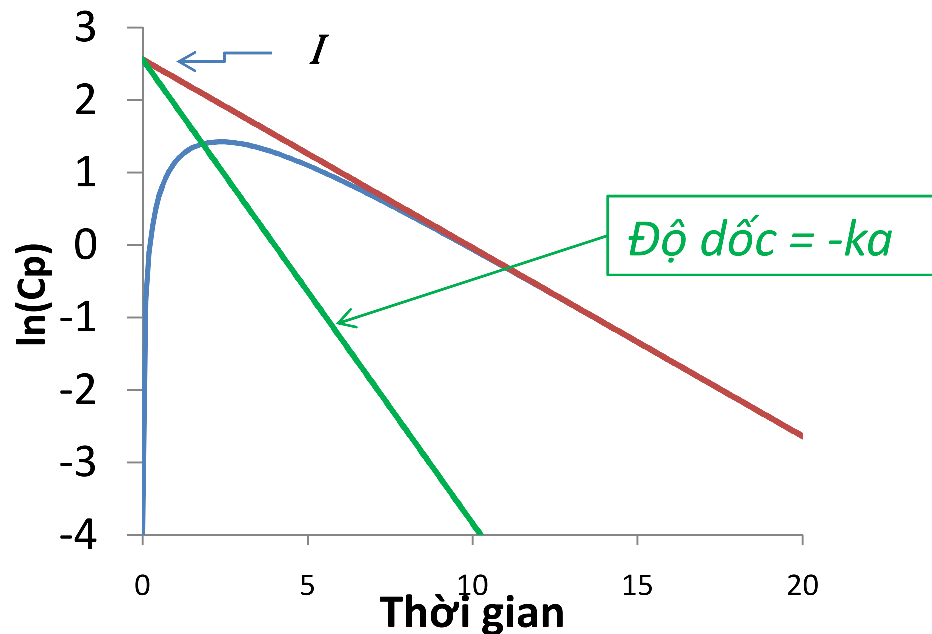
ka>>ke. Khi t lớn (đoạn cuối pha thải trừ) thì $e^{(ke-ka).t} = 0$

$$Cp \sim I.e^{-ke.t}$$

Đường thải trừ ước lượng (màu đỏ):

$$Cp = I.e^{-ke.t}$$

Xác định Ka



$$Cp = I.(e^{-ke.t} - e^{-ka.t})$$

↓

$$I.e^{-ka.t} = I.e^{-ke.t} - Cp$$

Là phương trình cơ bản của phương pháp "thu phần dư"

Đường hấp thu: $Cp = I.e^{-ka.t}$

Đường thải trừ: $Cp = I.e^{-ke.t}$

Xác định hệ số góc của đường hấp thu => xác định được hằng số tốc độ hấp thu ka

LƯU Ý

-Phương pháp "thu phần dư" chính xác khi: ka> 5 lần ke. Nếu độ chênh lệch hai hằng số tốc độ hấp thu và hằng số tốc độ thải trừ dưới 5 lần, phương pháp sẽ kém chính xác hơn.

Xác định I, ke, ka

- Ví dụ: Làm sao để xác định I, ka, ke

t (thời gian)	Cp (nồng độ máu)
0.25	0.4
0.5	2.4
0.75	6.95
1	11.14
1.5	11.15
2	9.5
3	8.45
4	8.15
6	6.65
8	4.6
12	2.9
24	1

Câu hỏi:

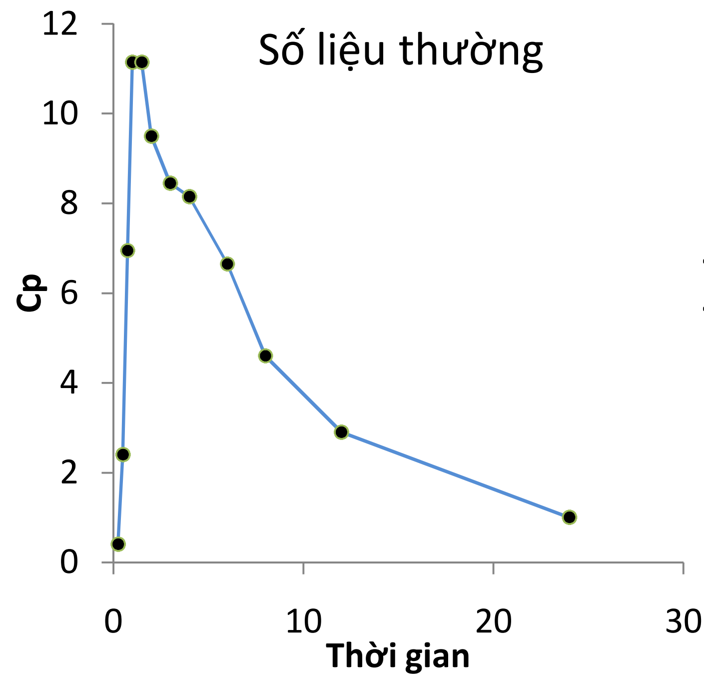
1. Dữ liệu này đặc trưng cho đường dùng nào? Tại sao?

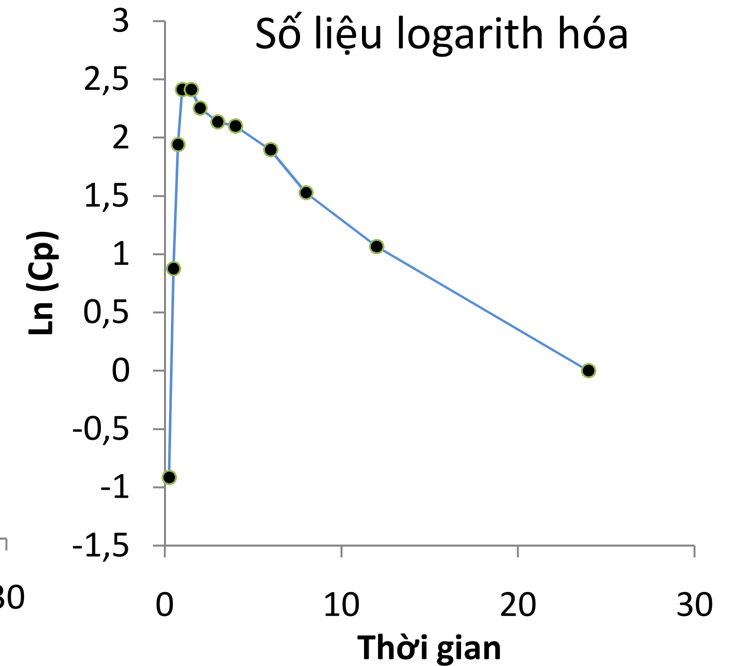
2. Áp dụng mô hình dược động học một ngăn bậc 1, xác định ke và ka?

Xác định I, ke, ka

Vẽ đồ thị

t	Cp
0.25	0.4
0.5	2.4
0.75	6.95
1	11.14
1.5	11.15
2	9.5
3	8.45
4	8.15
6	6.65
8	4.6
12	2.9
24	1

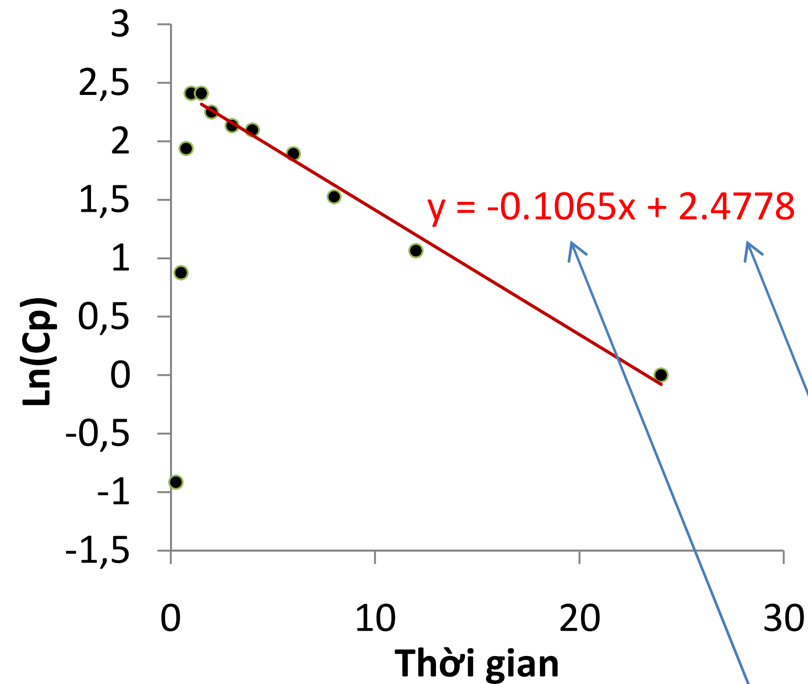




Xác định I, ke, ka

Khớp mô hình, tính ke:

t	Cp
0.25	0.4
0.5	2.4
0.75	6.95
1	11.14
1.5	11.15
2	9.5
3	8.45
4	8.15
6	6.65
8	4.6
12	2.9
24	1



Đường thải trừ: $Cp = I.e^{-ke.t}$ => lnCp = -ke.t - ln(I)

ke = ?

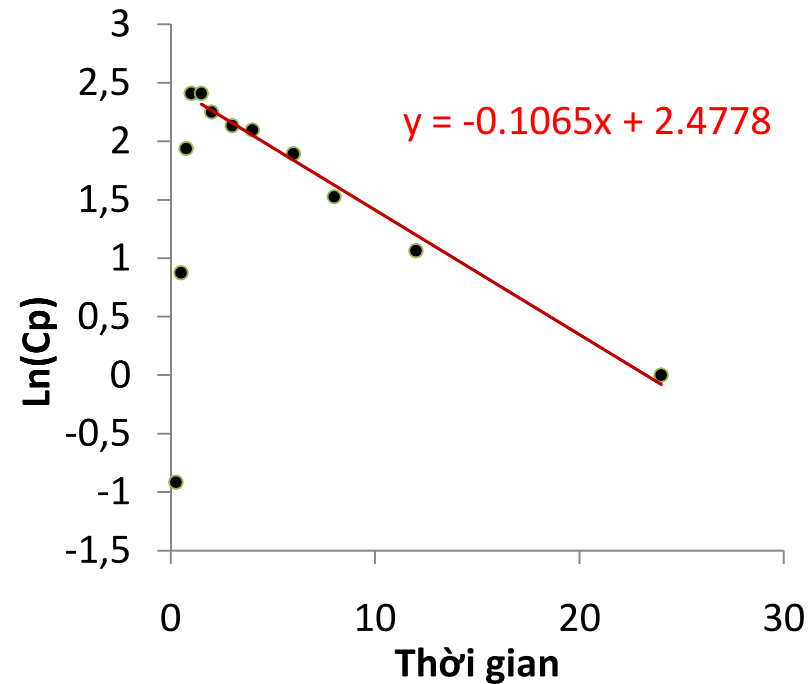
ln(I)=?

với $I = \frac{F.D.ka}{Vd.(ka-ke)}$

Xác định I, ke, ka

Khớp mô hình, tính ke:

t	Cp
0.25	0.4
0.5	2.4
0.75	6.95
1	11.14
1.5	11.15
2	9.5
3	8.45
4	8.15
6	6.65
8	4.6
12	2.9
24	1



ke = 0.1065;

ln(I)=2.4778 => I= 11.91

[illegible] $= \frac{F.D.ka}{Vd.(ka-ke)}$

Xác định I, ke, ka

Khớp mô hình, tính ka:

$$I.e^{-ka.t} = I.e^{-ke.t} - Cp$$

t	Cp	ln(Cp)	$I.e^{-ke.t}$	$I.e^{-ke.t} - Cp$
0.25	0.4	-0.9	11.6	11.19
0.5	2.4	0.9	11.3	8.88
0.75	6.95	1.9	11.0	4.03
1	11.14	2.4	10.7	-0.4
1.5	11.15	2.4	10.1	-1.0
2	9.5	2.3	9.6	0.1
3	8.45	2.1	8.6	0.2
4	8.15	2.1	7.8	-0.4
6	6.65	1.9	6.3	-0.4
8	4.6	1.5	5.1	0.5
12	2.9	1.1	3.3	0.4
24	1	0.0	0.9	-0.1

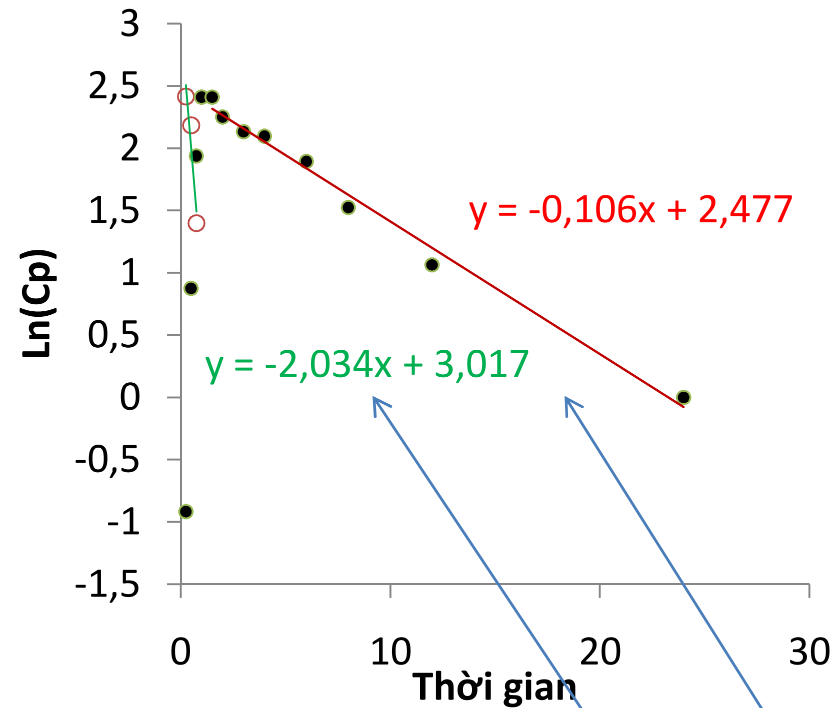
$I.e^{-ka.t}$ (t = 0.25 – 0.75)

Gần bằng 0
Dao động quanh 0 phản ánh sai số của số liệu so với mô hình (t = 1 – 24)

Xác định I, ke, ka

Khớp mô hình, tính ka:

t	Cp
0.25	0.4
0.5	2.4
0.75	6.95
1	11.14
1.5	11.15
2	9.5
3	8.45
4	8.15
6	6.65
8	4.6
12	2.9
24	1



$$I.e^{-ka.t} = I.e^{-ke.t} - Cp$$

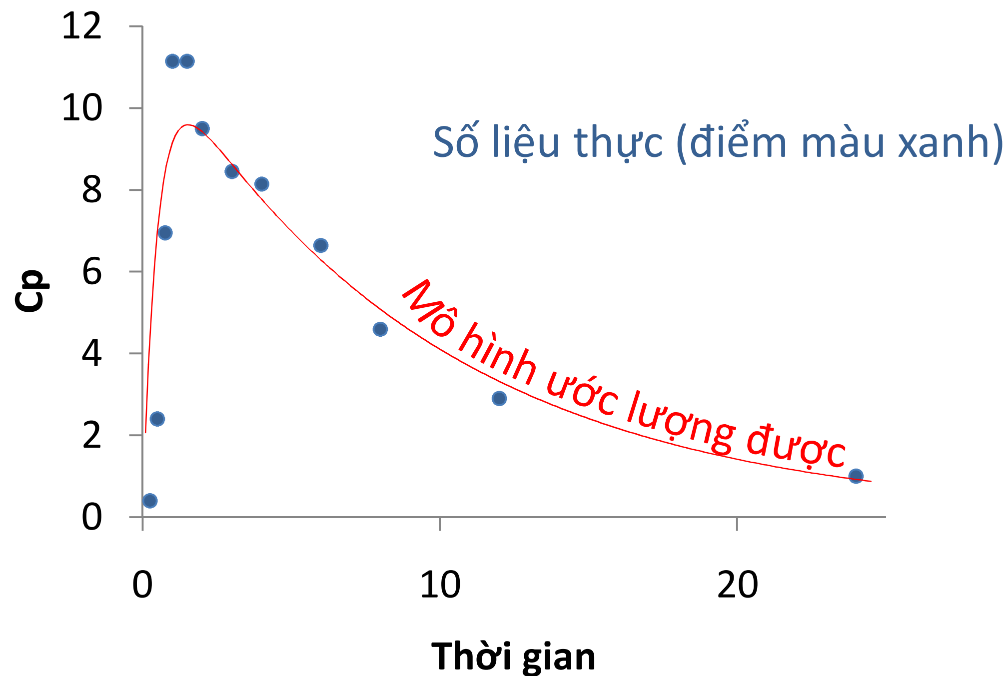
Đường hấp thu : $Cp = I.e^{-ka.t}$ => lnCp = -ka.t + ln(I)

ka = ?

Khớp mô hình ước lượng

Khớp mô hình:

t	Cp
0.25	0.4
0.5	2.4
0.75	6.95
1	11.14
1.5	11.15
2	9.5
3	8.45
4	8.15
6	6.65
8	4.6
12	2.9
24	1



Phương trình Cp theo thời gian:

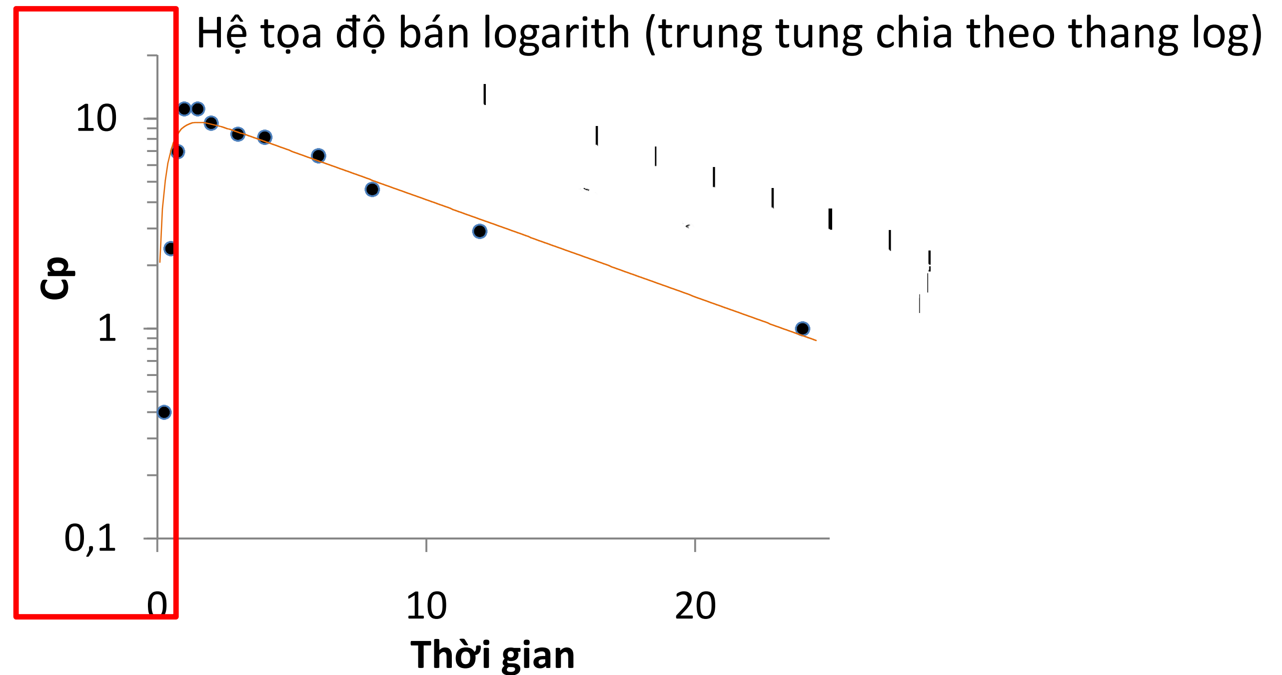
$$Cp = 11.91\,(e^{-0.1065.t} - e^{-2.034.t})$$

Phương trình trên là mô hình ước lượng được. Mô hình này được thể hiện bằng đường màu đỏ

Khớp mô hình ước lượng

Khớp mô hình:

t	Cp
0.25	0.4
0.5	2.4
0.75	6.95
1	11.14
1.5	11.15
2	9.5
3	8.45
4	8.15
6	6.65
8	4.6
12	2.9
24	1



Viết phương trình Cp:

$$Cp = 11.91\,(e^{-0.1065.t} - e^{-2.034.t})$$

4. TÍNH CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC

- X là một thuốc không có dạng bào chế đường tiêm tĩnh mạch chỉ có dạng bào chế dùng đường uống. Do đó trong quá trình phát triển thuốc X, các nhà nghiên cứu chỉ thu được đường cong nồng độ - thời gian trên người tình nguyện sau khi uống 1 liều thuốc X. Từ đường cong nồng độ - thời gian, sử dụng phương pháp phần dư, các nhà nghiên cứu tính được I, ka, ke.

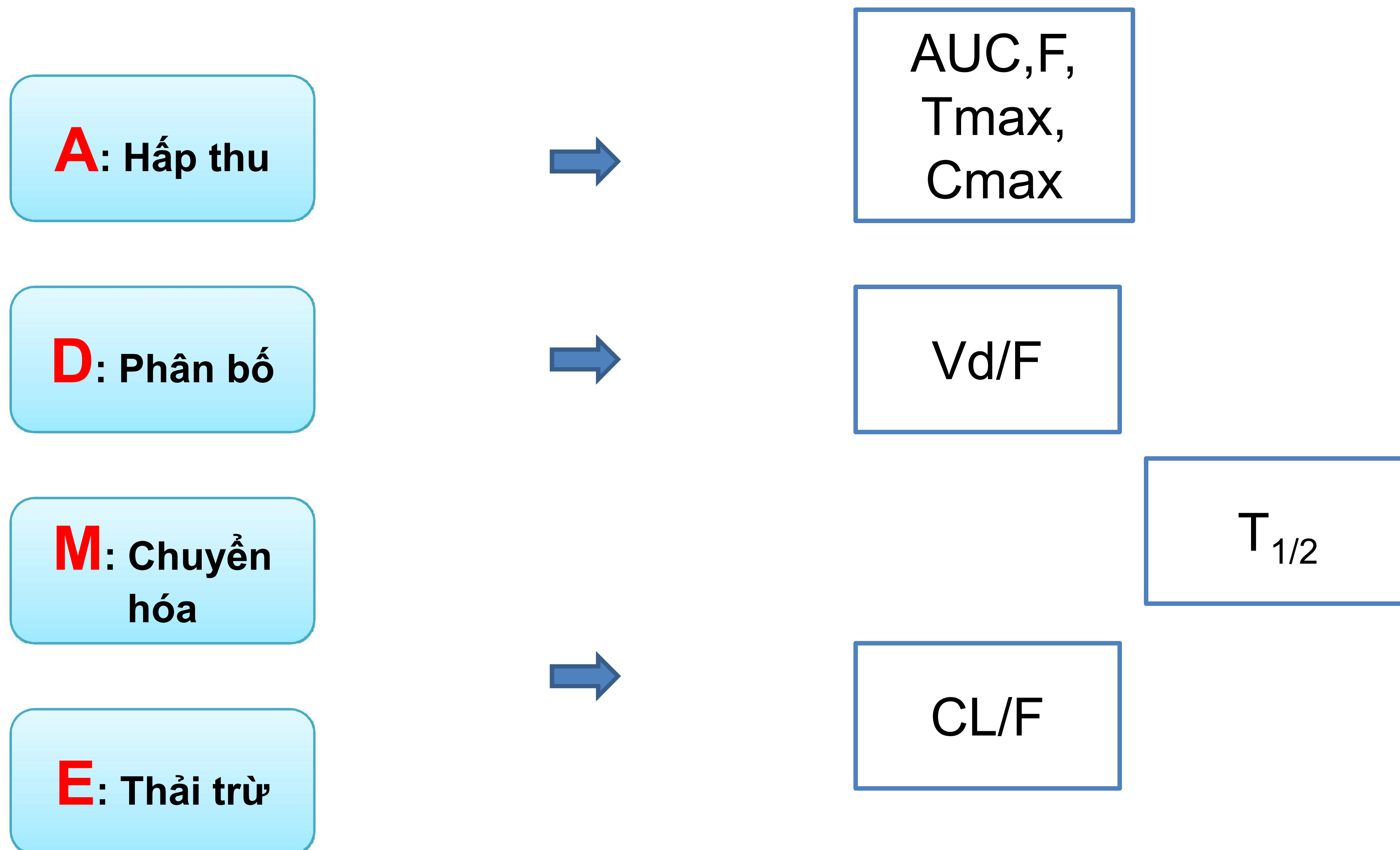
4. TÍNH CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC

- Câu hỏi: từ các dữ liệu đã biết, các nhà nghiên cứu có thể tính được các thông số nào sau đây: Vd, Cl, AUC, sinh khả dụng (F%), thời gian bán thải (t1/2)

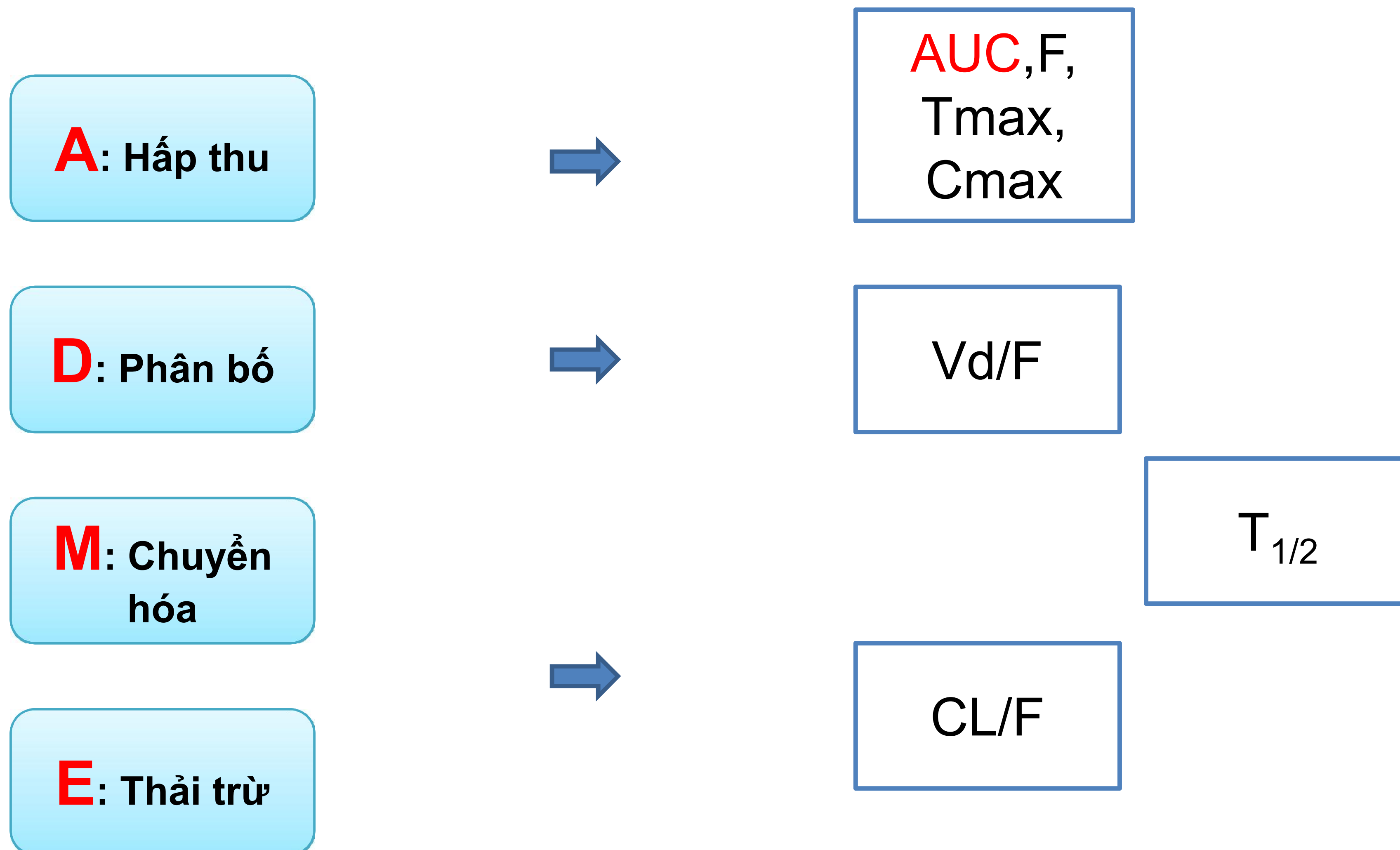
4. TÍNH CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC

- Các thông số dược động học liên quan đến đường uống ?

4. TÍNH CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC

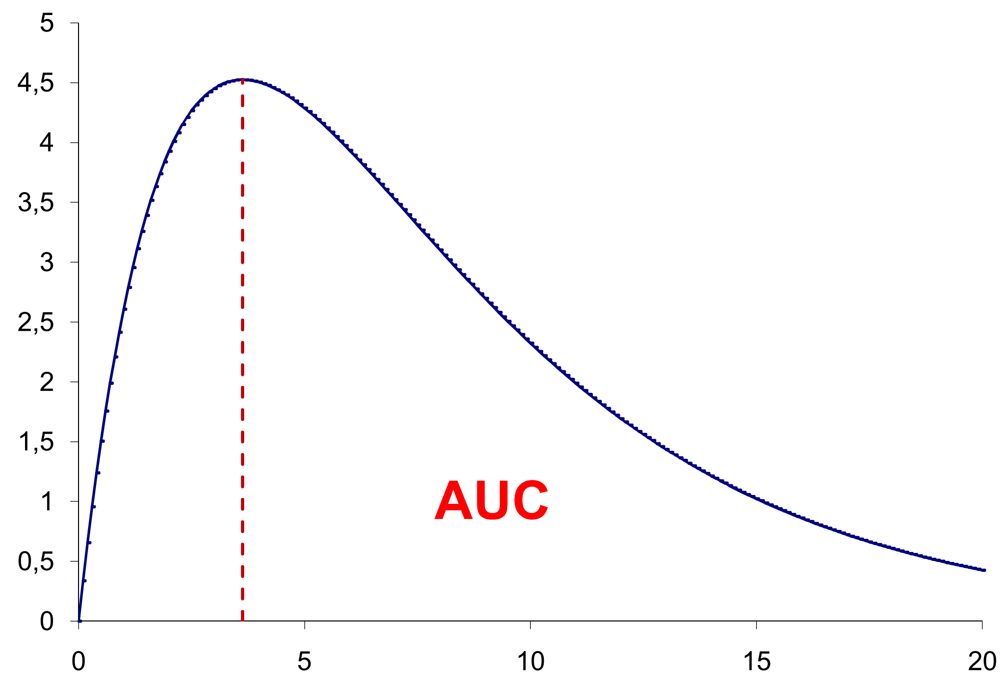


4. TÍNH CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC



DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG

(AUC- Area under the curve)



DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Cách tính

Tính tích phân:	Tính trực tiếp:
Dựa vào *phương trình* biểu diễn sự biến thiên nồng độ thuốc theo thời gian	Dựa vào *đồ thị* biểu diễn sự biến thiên nồng độ thuốc theo thời gian

Cần mô hình hóa: dựa vào giả định bậc, ngăn

Không dựa trên giả định ngăn

DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Tính tích phân

Tiêm tĩnh mạch, mô hình 1 ngăn, bậc 1

$$C = Co.e^{-ke.t} \Rightarrow AUC = \frac{Co}{ke}$$

Đường uống, mô hình 1 ngăn, bậc 1

$$C = I.(e^{-ke.t} - e^{-ka.t}) \Rightarrow$$



DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Tính tích phân

Tiêm tĩnh mạch, mô hình 1 ngăn, bậc 1

$$C = Co.e^{-ke.t} \Rightarrow AUC = \frac{Co}{ke}$$

Đường uống, mô hình 1 ngăn, bậc 1

$$C = I.(e^{-ke.t} - e^{-ka.t}) \Rightarrow AUC = \frac{I}{ke} - \frac{I}{ka}$$

DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Tính tích phân

Đường uống, mô hình 1 ngăn, bậc 1

$$C = I.(e^{-ke.t} - e^{-ka.t}) \Rightarrow AUC = \frac{I}{ke} - \frac{I}{ka}$$

$$I = \frac{Dose.F}{Vd} \cdot \frac{ka}{ka - ke} \Rightarrow AUC = ?$$

DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Tính tích phân

Đường uống, mô hình 1 ngăn, bậc 1

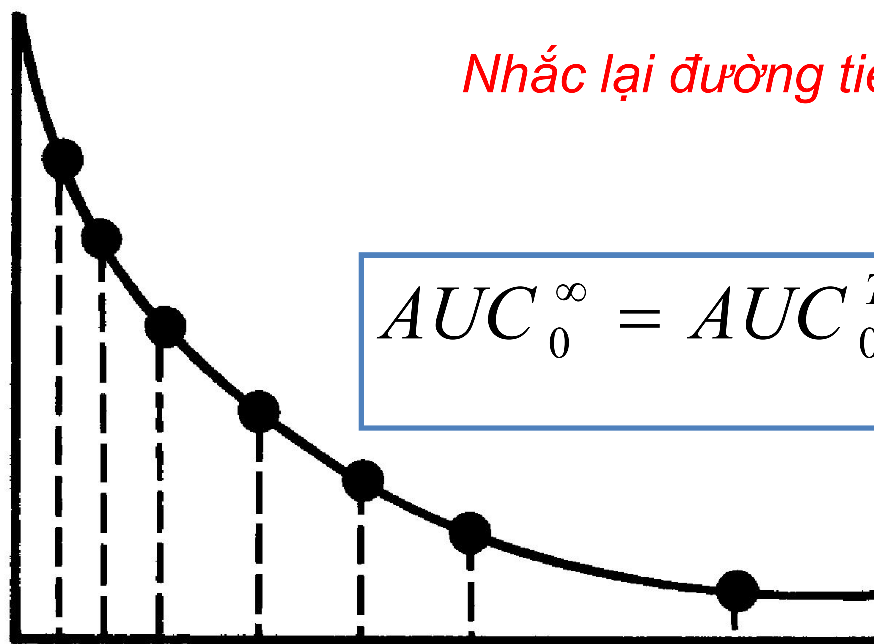
$$C = I.(e^{-ke.t} - e^{-ka.t}) \Rightarrow AUC = \frac{I}{ke} - \frac{I}{ka}$$

$$I = \frac{Dose.F}{Vd} \cdot \frac{ka}{ka - ke} \Rightarrow AUC = \frac{F.D}{Vd.ke} = \frac{F.D}{Cl}$$

DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Tính trực tiếp

PHƯƠNG PHÁP TÍNH DIỆN TÍCH HÌNH THANG



Nhắc lại đường tiêm tĩnh mạch

$$AUC_0^{\infty} = AUC_0^{Tlast} + AUC_{Tlast}^{\infty}$$

$$AUC_0^{\infty} = \left(\sum \frac{(C_i + C_{i+1}) \cdot (t_{i+1} - t_i)}{2} \right) + \frac{C_{last}}{k_e}$$

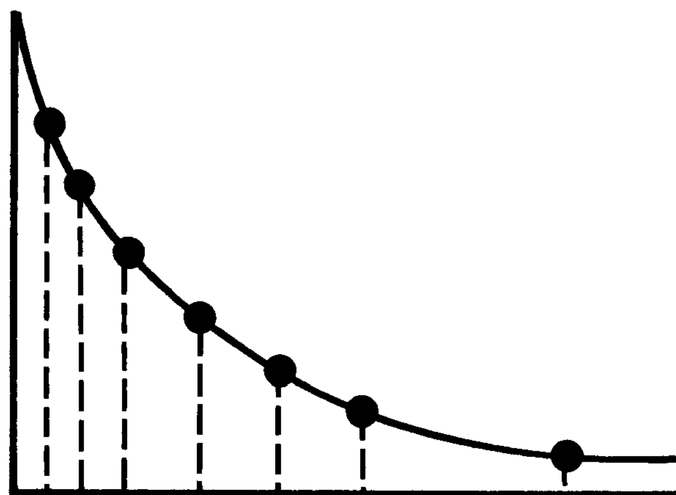
DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

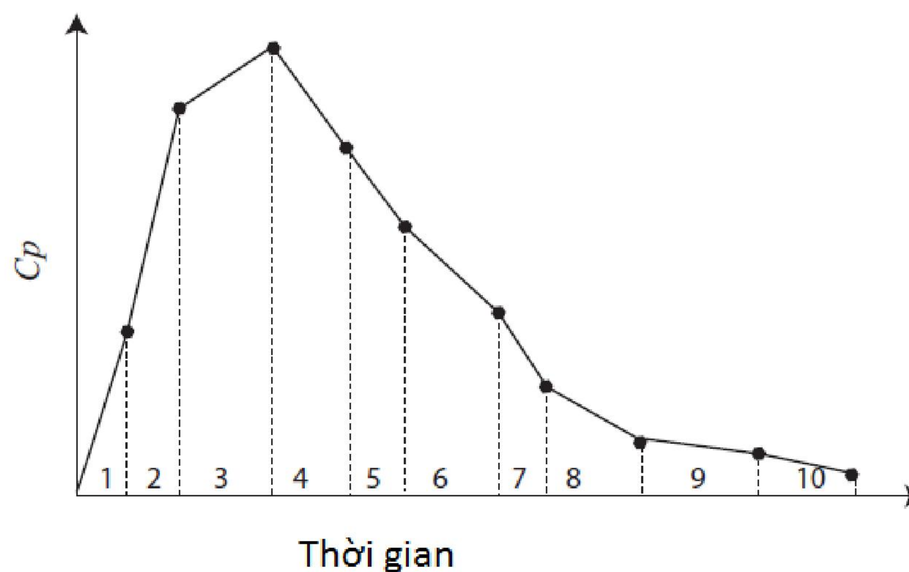
Tính trực tiếp

PHƯƠNG PHÁP TÍNH DIỆN TÍCH HÌNH THANG



Sự khác biệt duy nhất giữa đường uống và đường tiêm?

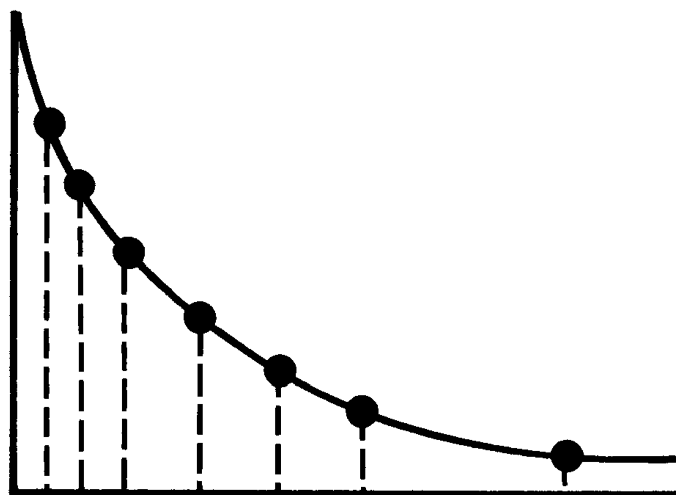


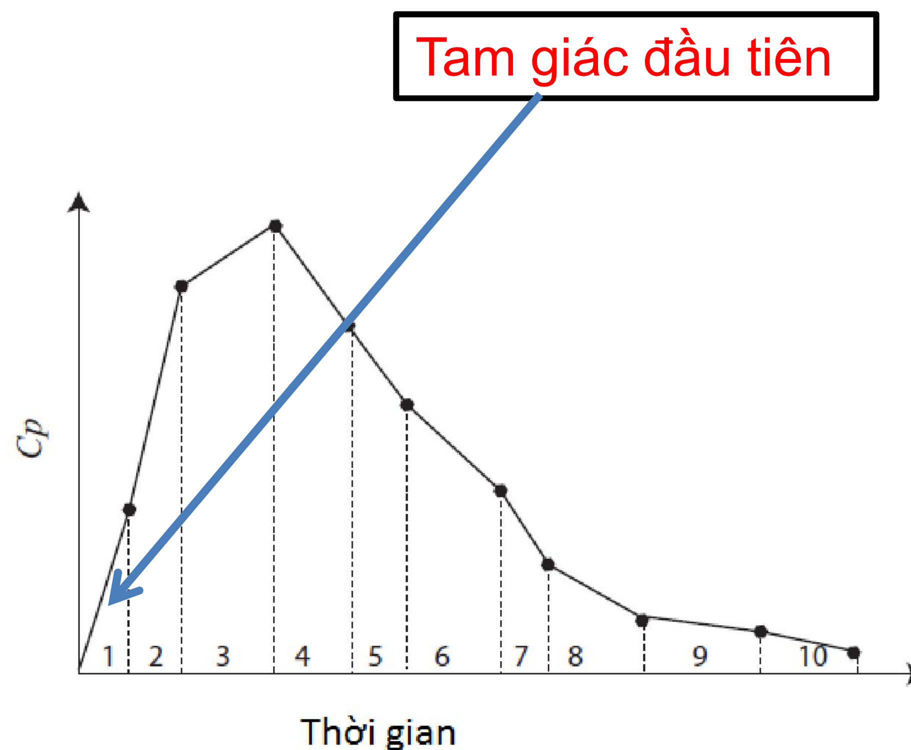


DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Tính trực tiếp

PHƯƠNG PHÁP TÍNH DIỆN TÍCH HÌNH THANG

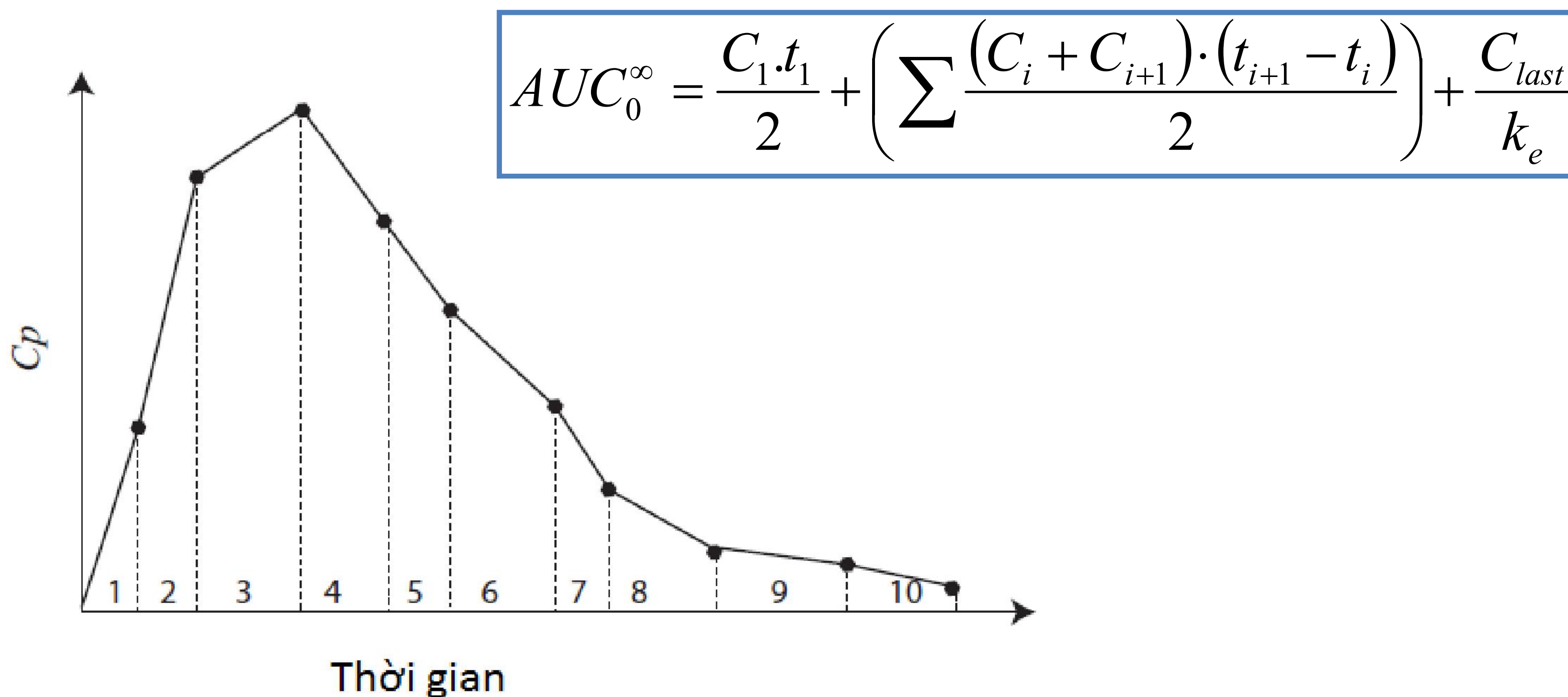




DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Tính trực tiếp

PHƯƠNG PHÁP TÍNH DIỆN TÍCH HÌNH THANG



$$AUC_0^{\infty} = \frac{C_1.t_1}{2} + \left(\sum \frac{(C_i + C_{i+1}) \cdot (t_{i+1} - t_i)}{2} \right) + \frac{C_{last}}{k_e}$$

DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Ví dụ

T (giờ)	Cp (mg/L)
0.25	0.4
0.5	2.4
0.75	6.95
1	11.14
1.5	11.15
2	9.5
3	8.45
4	8.15
6	6.65
8	4.6
12	2.9
24	1

Câu hỏi:

Hãy tính diện tích dưới đường cong bằng phương pháp hình thang?

(Với ke = 0,107)

DIỆN TÍCH DƯỚI ĐƯỜNG CONG (AUC)

Ví dụ

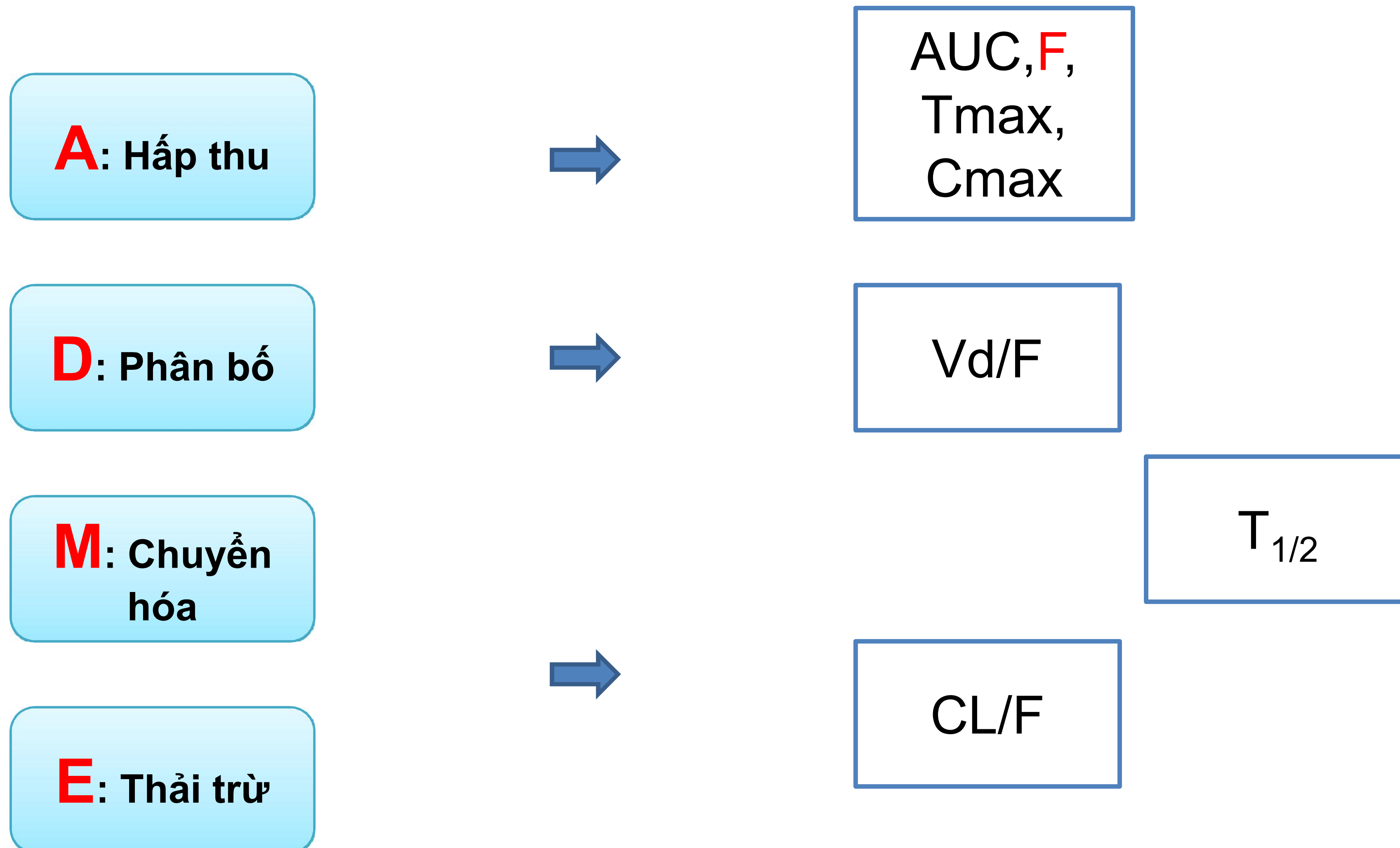
t (giờ)	Cp (mg/L)
0.25	0.4
0.5	2.4
0.75	6.95
1	11.14
1.5	11.15
2	9.5
3	8.45
4	8.15
6	6.65
8	4.6
12	2.9
24	1

$$AUC_{0-\infty} = \frac{(0{,}4+0).(0{,}25-0)}{2} + \frac{(0{,}4+2{,}4).(0{,}5-0{,}25)}{2} + \frac{(6{,}95+2{,}4).(0{,}75-0{,}5)}{2} + \dots \frac{1}{0{,}107}$$

(Với ke = 0,107)

Kết quả AUC = ?

4. TÍNH CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC



SINH KHẢ DỤNG (F)

Nhắc lại

Sinh khả dụng tuyệt đối

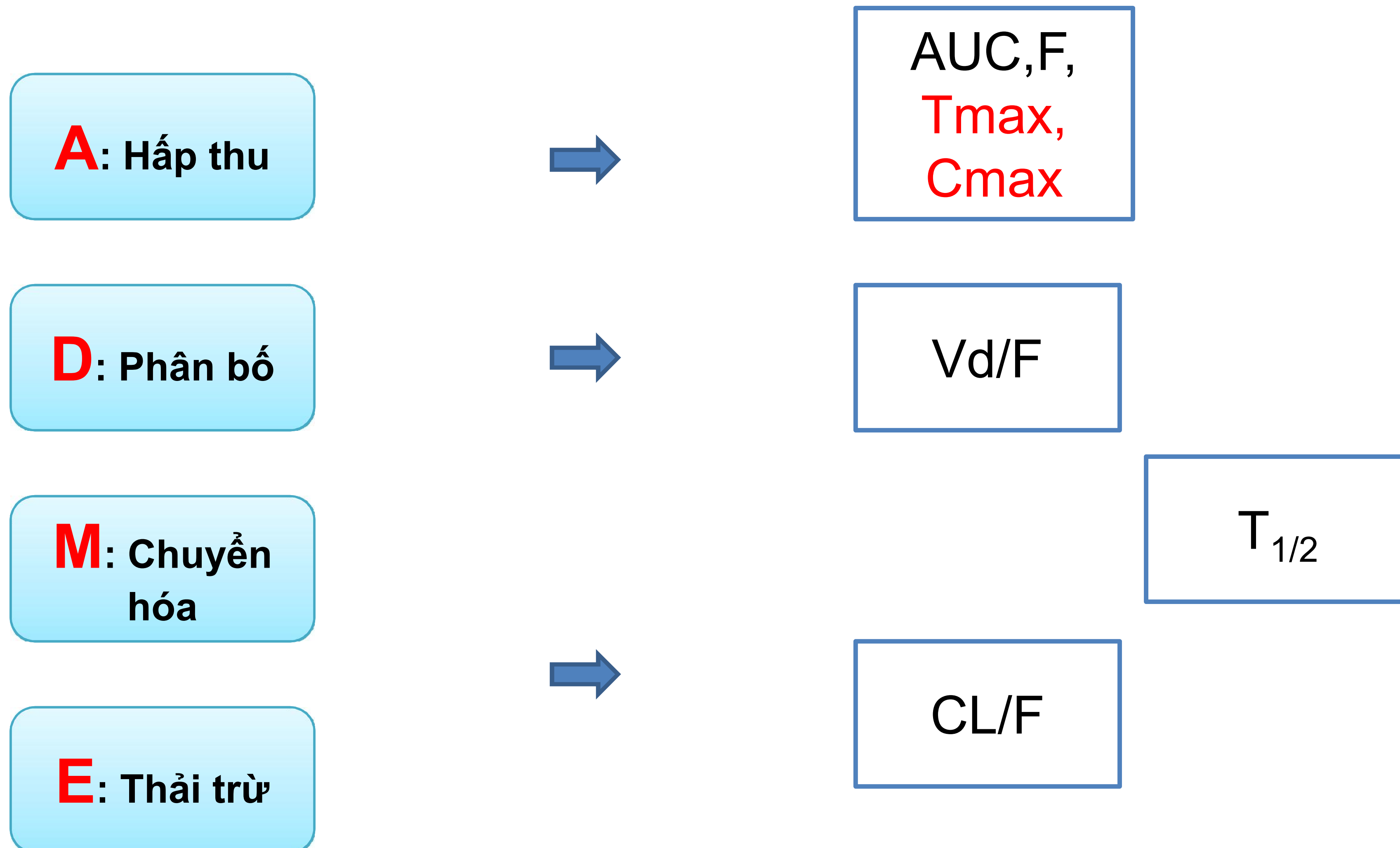
$$F = \frac{AUC_{p.o}}{AUC_{I.V}} \times \frac{D_{I.V}}{D_{p.o}} \times 100$$



Sinh khả dụng tương đối

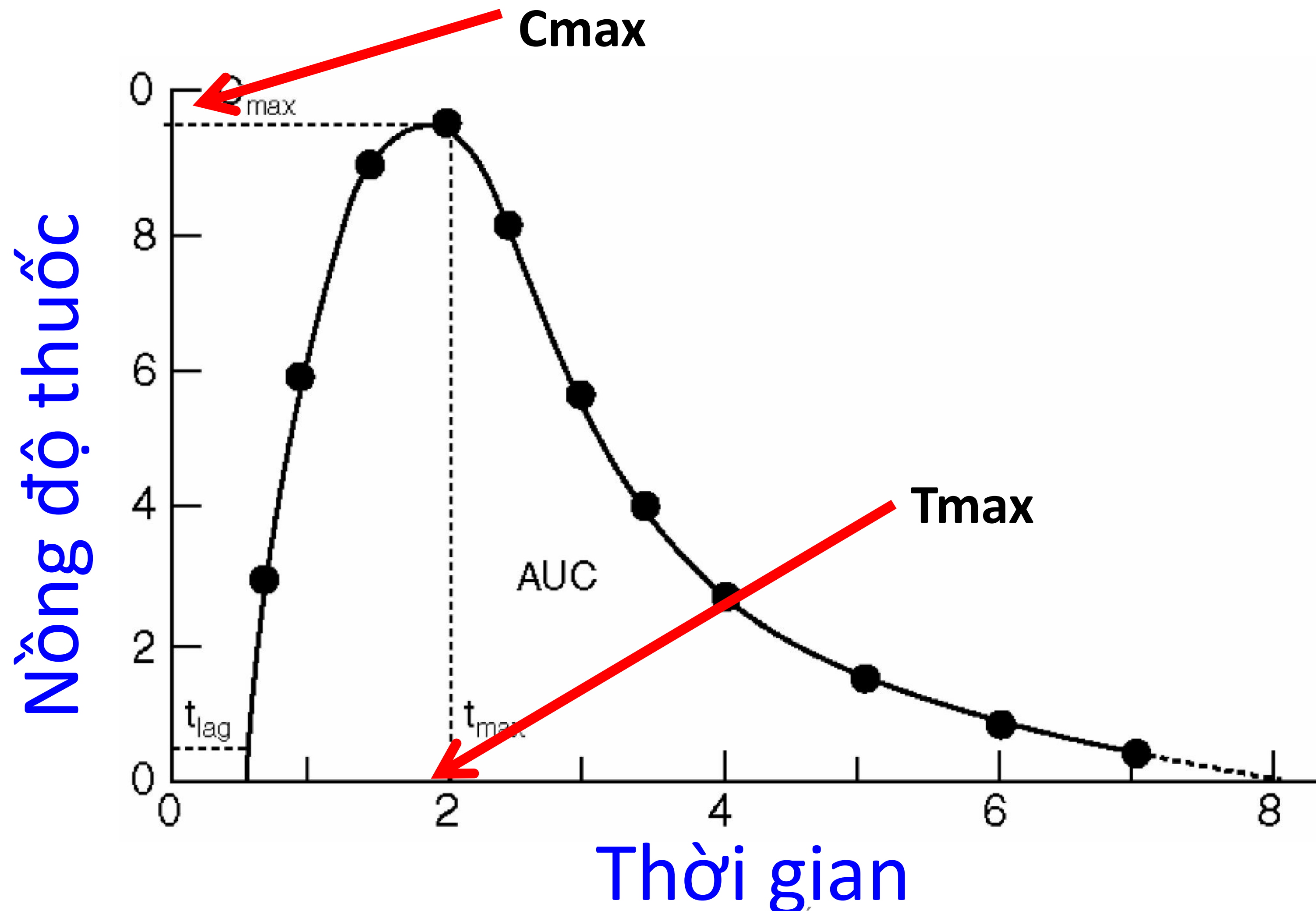
$$F_{(A/B)}\% = \frac{F_{(A)}}{F_{(B)}} = \frac{AUC_{(A)}}{AUC_{(B)}} \times 100$$

4. TÍNH CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC



Tmax và Cmax

Cách xác định từ đồ thị



Tmax và Cmax

Cách xác định từ phương trình

Tại Tmax, tốc độ hấp thu bằng tốc độ thải trừ:

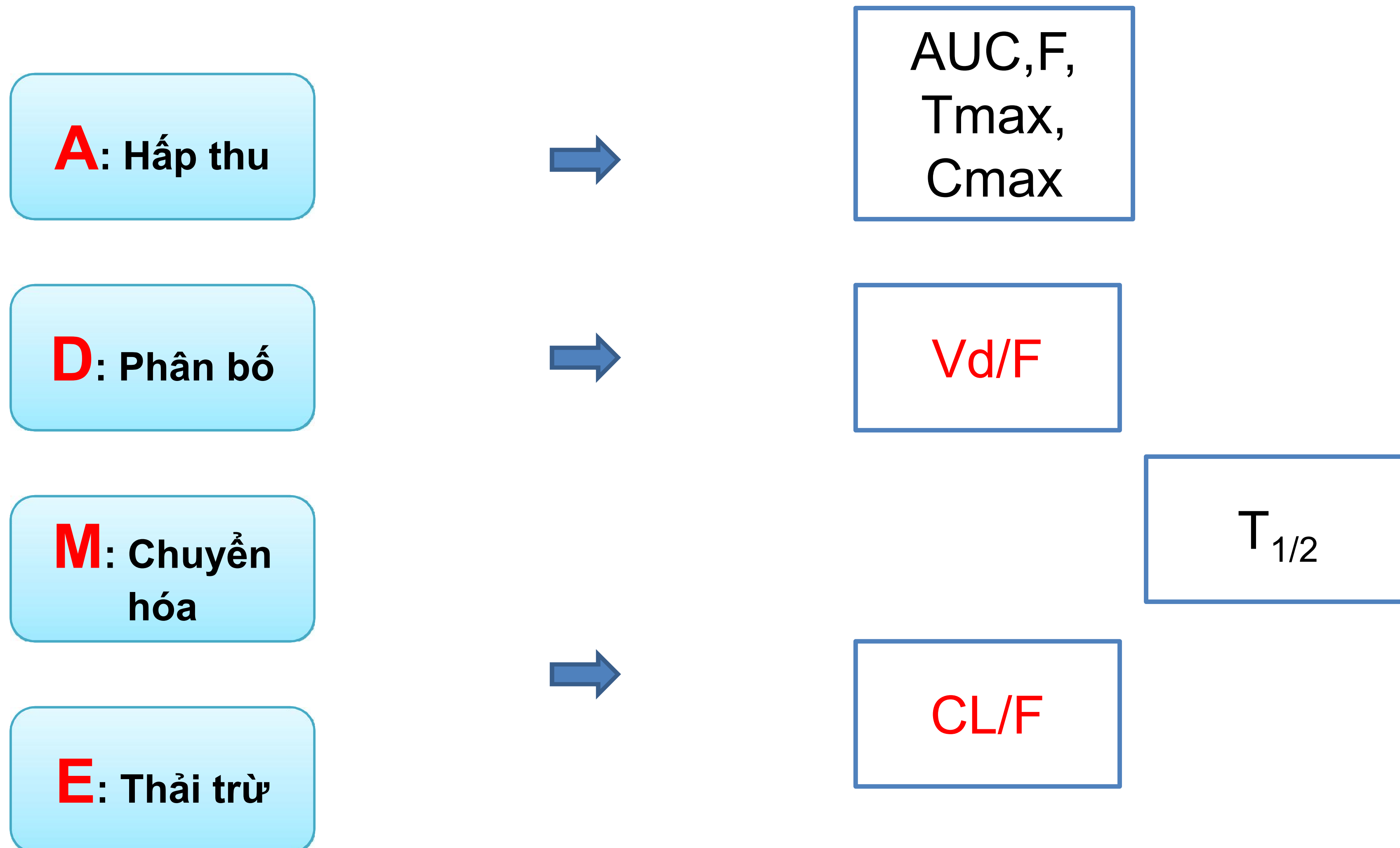
$$ka.Aa = ke.A$$

=> Giải phương trình trên (xem tài liệu phát tay) được:

$$t_{max} = \frac{\ln ke - \ln ka}{ke - ka}$$

$$C_{max} = C\,(Tmax)$$

4. TÍNH CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC



THỂ TÍCH PHÂN BỐ BIỂU KIẾN (Vd/F)

- Giá trị $I = \frac{F.D.ka}{Vd.(ka-ke)}$ có thể xác định được trong quá trình khớp mô hình (giao điểm của đường ngoại suy pha thải trừ và trục tung).
- Giá trị ka, ke cũng xác định trong quá trình khớp mô hình
- => Tính được giá trị $\frac{F.D}{Vd}$, trong đó F là không xác định được chính xác với từng cá thể do đó **không** tính được Vd một cách chính xác cho từng cá thể thông qua đường ngoài tĩnh mạch. Chỉ tính được Vd/F
- Vd chỉ được xác định chính xác thông qua đường tiêm tĩnh mạch.

ĐỘ THANH THẢI (Cl/F)

- Tương tự như Vd, khó có thể xác định chính xác Cl thông qua dữ liệu nồng độ thuốc trong máu.
- Với đường uống, chỉ xác định được giá trị Cl/F
- Chỉ xác định được chính xác giá trị độ thanh thải cho từng cá thể thông qua đường tĩnh mạch



CÂU HỎI 1

Sử dụng phương trình nồng độ thuốc theo thời gian, chứng minh đường tiêm là 1 trường hợp đặc biệt của đường uống khi giá trị ka rất lớn



CÂU HỎI 2

Tại sao đường ngoài tĩnh mạch, ke thường được ước lượng bằng những số liệu ở đoạn cuối của pha thải trừ?



CÂU HỎI 3

Các thông số nào sau đây ảnh hưởng đến Tmax của thuốc dùng đường uống:

A. Liều dùng, AUC

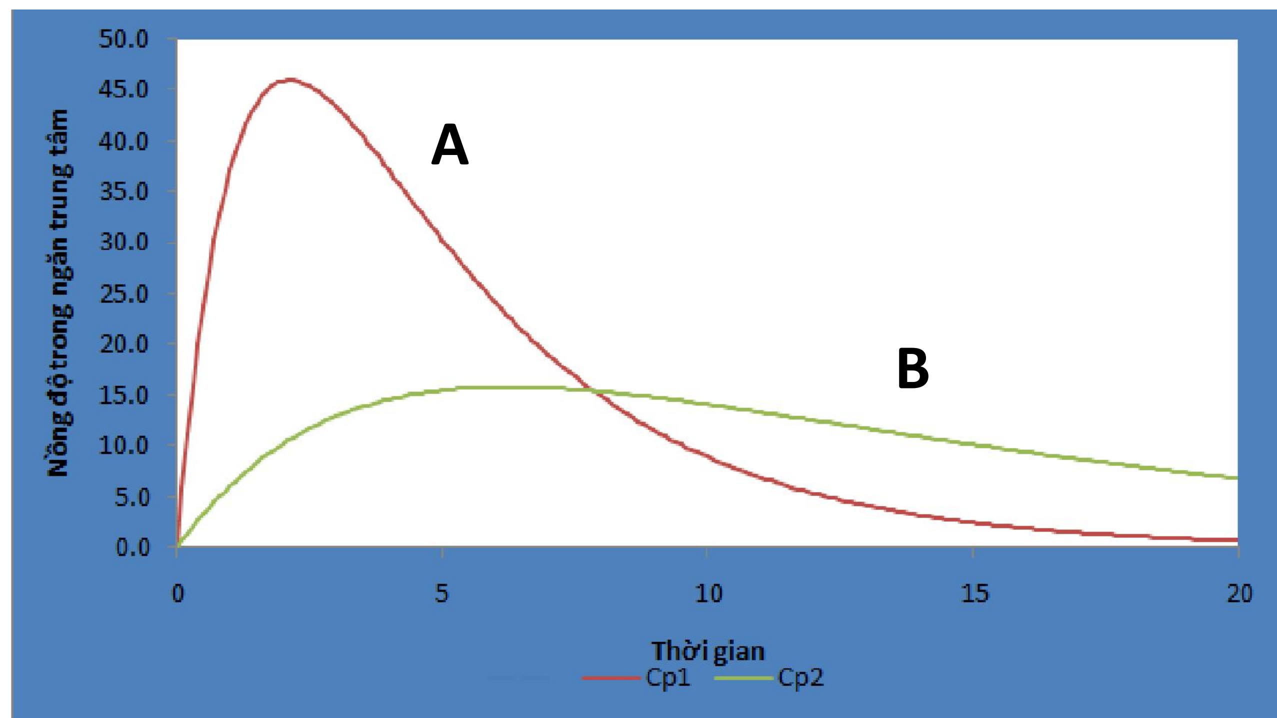
B. Ka và Vd

C. ka và ke

D. Ka và CL



CÂU HỎI 4



A và B là hai dạng bào chế khác nhau của cùng 1 hoạt chất. So sánh: Tmax, Cmax và ka của A và B



CÂU HỎI 5

Khi giữ nguyên hoạt chất (ke không đổi), nhưng thiết kế các dạng bào chế có ka tăng dần thì xu hướng của đường cong nồng độ theo thời gian thay đổi thế nào?



CÂU HỎI 6

Sinh khả dụng (F) của một thuốc sẽ thay đổi như thế nào khi ka tăng?